PARIJS

UNIVERSITE DE MEDECINE V - R. DESCARTES

FACULTE DE MEDECINE COCHIN PORT - ROYAL

ANNEE 1973 91 N°

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(diplôme d' Etat)

PAR

Marc LEVASSOR

né le 5 Décembre 1941 à AUNAY-SOUS-AUNEAU (Eure)

Présentée et soutenue publiquement le

ETUDE DE LA COAGULATION DANS LE LUPUS ERYTHEMATEUX AIGU DISSEMINE

Président : Mr GODEAU, Professeur Agrégé

UNIVERSITE DE MEDECINE V - R. DESCARTES

FACULTE DE MEDECINE COCHIN PORT - ROYAL

ANNEE 1973 N°

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(diplôme d' Etat)

PAR

Marc LEVASSOR

né le 5 Décembre 1941 à AUNAY-SOUS-AUNEAU (Eure)

Présentée et soutenue publiquement le

ETUDE DE LA COAGULATION DANS LE LUPUS ERYTHEMATEUX AIGU DISSEMINE

Président : Mr GODEAU, Professeur Agrégé

UNIVERSITE DE MEDECINE V - R. DESCARTES

FACULTE DE MEDECINE COCHIN PORT - ROYAL

ANNEE 1973 N°

THESE

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

(diplôme d' Etat)

PAR

Marc LEVASSEUR

né le 5 Décembre 1941 à AUMAY-SOUS-AUNEAU (Eure)

Présentée et soutenue publiquement le

ETUDE DE LA COAGULATION

DANS LE LUPUS ERYTHEMATEUX AIGU DISSEMINE

Président : Mr COGEAU, Professeur Agrégé

A mes Parents

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A Monsieur le Professeur P. GODEAU.

Qui m'a fait l'honneur d'accepter la
Présidence de cette thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression
de ma respectueuse reconnaissance.

A la mémoire de Monsieur le Professeur F. SIGUIER

dans le service duquel ce travail
a été réalisé.

A mes Maîtres des Hôpitaux de Paris

Professeur SIGUIER

Professeur Agrégé BETOURNE

Professeur Agrégé GODEAU

Professeur DEGOS

Professeur HEWITT

Professeur Agrégé POMART

Professeur Agrégé GENTILINI

Professeur DELBARRE

Professeur Agrégé SARRAZIN

A Monsieur le Docteur RABY

grâce auquel l'étude de la coagulation
a pu être réalisée.

Avec ma sincère reconnaissance.

- INTRODUCTION -

On peut observer, au cours de l'évolution du lupus érythémateux aigu disséminé (L.E.A.D.), des particularités évolutives non exceptionnelles et en apparence contradictoires.

1) Des accidents hémorragiques.

Ces accidents sont, à vrai dire, fort rares et doivent faire rechercher systématiquement un anticoagulant circulant.

2) Des accidents thrombotiques.

Il s'agit souvent de thromboses veineuses récidivantes, mais il peut également s'agir d'oblitérations artérielles des petits ou des gros vaisseaux. Ces accidents évoquent un état d'hypercoagulabilité chronique.

3) Des accidents thrombotiques, survenant malgré la présence d'un anticoagulant circulant, pouvant évoquer la nature réactionnelle possible de ces derniers à un état d'hypercoagulabilité chronique.

Par ailleurs, l'étude immuno-histochimique au microscope électronique des lésions rénales du L.E.A.D. a permis de mettre en évidence, dans un nombre non négligeable de cas, la présence de thrombi de fibrine et de "dépôts fibrinoïdes" associée à celle des immuncomplexes suggérant un état d'hypercoagulation surajouté aux lésions autoimmunes ou créé par elles.

Dans ces conditions, il nous est apparu intéressant de faire une étude aussi complète que possible de la coagulation chez vingt cinq de nos malades atteints de L.E.A.D.

Nous avons comparé successivement ces résultats aux accidents hémorragiques et thrombotiques de la maladie d'une part, et au degré d'atteinte rénale clinique et histologique d'autre part.

Nous les avons ensuite confrontés aux désordres biologiques bien particuliers de cette maladie autoimmune et avons essayé d'en déger quelques déductions pathogéniques et thérapeutiques.

- MALADES SELECTIONNES ET METHODES UTILISEES -

I - MALADES SELECTIONNES.

Nous avons étudié vingt cinq malades atteints de L.E.A.D. certain à des stades évolutifs très différents de l'affection et soumis à des thérapeutiques diverses dans le service du Professeur SIGUIER.

Tous ces malades ont eu, à plusieurs reprises, de nombreuses cellules de Hargraves dans leur sang circulant et des taux d'anticorps antinucléaires allant du 1/10e au 1/1000e. Tous ont une histoire clinique très évocatrice de la maladie, que nous ne détaillerons pas, pour nous attacher uniquement aux complications pouvant avoir un rapport avec des troubles de la coagulation.

II - BILAN BIOLOGIQUE.

Le bilan biologique pratiqué comprend dans tous les cas, outre la numération formule sanguine et la vitesse de sédimentation,

- une recherche d'anticorps antinucléaires et de cellules de Hargraves.
- une réaction de Bordet Wassermann.
- un test de Nelson.
- une électrophorèse.
- une immunoélectrophorèse dans 14 cas.
- un dosage des lipides totaux.
- un bilan hépatique complet.
- une recherche d'anticorps anti-tissus.
- une recherche de cryoglobulinémie.
- un bilan rénal complet :

sur les 25 cas, 17 avaient une atteinte rénale biologique, 11 ont eu une biopsie rénale avec étude en immunofluorescence, au microscope électronique dans 6 cas.

Dans ce bilan biologique nous avons particulièrement étudié les examens en rapport avec le caractère autoimmun de l'affection actuellement bien démontré par la découverte d'anticorps anti ADN qui sont les plus spécifiques et les seuls constamment retrouvés (6) et nous avons comparé le rapport possible entre ces particularités immunologiques et la coagulabilité de ces malades.

Il n'en reste pas moins vrai que l'étiologie précise du L.E.A.D. reste une énigme bien qu'on essaie actuellement de l'approcher en étudiant les analogues animaux de la maladie (38) dus à des virus, et en cherchant un éventuel facteur génétique.

III - ETUDE DE LA COAGULATION (45).

A - DEFINITION DES COAGULATIONS CINETIQUES, DYNAMIQUES et POTENTIELLES.

Rappelons que la formation du caillot comprend trois temps :

- thromboplastinoformation
- thrombinoformation
- fibrinoformation.

En ne considérant que la cinétique de la coagulation, l'étude de ces trois temps se fait en mesurant soit le temps de la coagulation classique, soit la constante r + k de la thromboélastographie faite sur le temps total, qui nous paraît plus fidèle. Nous l'appellerons coagulation cinétique.

Enfin, il est possible que le sang du malade ne puisse pas extérioriser une activité thromboplastique circulante du fait d'un manque de substrats ou d'une activité réactionnelle qu'elle soit antithrombobinique, fibrinolytique ou due à un anticoagulant circulant.

Nous avons alors étudié l'activité du plasma du malade sur un plasma témoin par un test de transfert. Nous l'appellerons la coagulation potentielle.

B - ETUDE DES COAGULATIONS CINETIQUES, DYNAMIQUES et POTENTIELLES.

1) Etude de la coagulation cinétique (45).

Cette étude a été réalisée en calculant la constante r + k de la thromboélastographie sur sang total. Les valeurs normales se situent entre 20 et 25 mm. Le sang a été considéré comme hypercoagulable pour toute valeur supérieure ou égale à 30 mm.

Nous avons comparé ces résultats à ceux obtenus par thromboélastographie faite sur plasma riche en plaquette.

- technique et valeur de cette méthode :

Nous attachons une importance toute spéciale à la thromboélastographie pour la mesure de la coagulation globale par rapport aux autres tests mesurant cette même coagulation (temps de coagulation...) en raison de sa parfaite reproductibilité et de sa précision à condition d'exiger une technique parfaite.

- méthode :

On peut se dispenser d'un enregistrement photographique à la condition de surveiller attentivement l'appareil en notant le temps écoulé entre la recalcification et le démarrage du spot (constante r qui traduit la thromboplastinoformation), entre la recalcification et le moment où l'amplitude totale décrite par le spot atteint 20 mm (constante r + k traduisant le temps de coagulation) et en mesurant la valeur de l'amplitude maximale (am). Les constantes r et r + k sont converties en mm (1 mm = 2 mn).

2) Etude de la coagulation dynamique.

L'étude de la coagulation dynamique a été appréciée sur le tracé thromboélastographique du sang total par le calcul de l'indice du potentiel thrombodynamique (IPT).

La valeur hémostatique du caillot, comme la plus ou moins grande résistance d'un thrombus aux enzymes lytiques, est conditionnée par la qualité de sa structure qui dépend du fibrinogène, des plaquettes, du calcium, du facteur 13 et du rapport entre la phase liquide et la phase solide du sang (hématocrite).

La capacité évolutive du caillot, étroitement liée à ces différents paramètres, représente le temps thrombodynamique de l'hémostase et s'étudie avec lui sur la thromboélastographie du sang total décalcifié pour évaluer simultanément tous les facteurs cellulaires et plasmatiques dont dépend la coagulabilité structurale. L'IPT se définit comme le rapport EMX/K du thromboélastogramme. La constante EMX est calculée d'après l'amplitude maximale du caillot (am) : EMX = 100 am/ 100 - am.

L'IPT, représenté par le rapport EMX/K, traduit la coagulabilité de structure. Cette constante est particulièrement reproductible et fidèle, c'est ainsi que RABY (44) étudiant l'IPT de 147 sujets témoins, à deux époques différentes, trouve un écart de 0,01, donc pratiquement négligeable.

Chez les sujets normaux, l'IPT varie de 6 à 8. Il traduit une hypercoagulabilité dynamique lorsqu'il dépasse 9, et une hypocoagulabilité de même type lorsqu'il est inférieur à 5.

La coagulabilité structurale peut varier dans le même sens que la coagulabilité chronométrique (hypercoagulabilité et hypocoagulabilité mixtes). Les deux formes peuvent être dissociées et la coagulabilité dynamique prend alors toute sa valeur.

3) Etude de la coagulation potentielle.

La coagulation potentielle a été mise en évidence par un test de transfert : temps de recalcification fibrinogène (TRF) sur un mélange de plasmas, témoin et malade, par la technique de BERTRAND.

a - Principe.

La coagulabilité du plasma à explorer, étudiée isolément, est comparée à celle d'un plasma normal et à celle du mélange à parties égales des plasmas du témoin et du malade, dans un test de recalcification plasmatique sensibilisé par un excès de substrat (fibrinogène dépourvu de facteurs du complexe prothrombinique). Les plasmas sont dilués au demi pour potentialiser l'activation.

b - Résultats et interprétation.

On dit qu'il existe une hypercoagulation potentielle lorsque le temps de coagulation du mélange de plasmas raccourcit d'au-moins trente secondes le temps du témoin alors que le plasma du malade seul est iso ou hypocoagulable.

Cette coagulation potentielle est d'autant plus importante que le raccourcissement est notable, que l'hypocoagulabilité réelle est importante et que le déficit en substrat est évident (temps de Quick et de thrombine allongés). Elle évoque alors une hypercoagulabilité qui ne peut s'exprimer dans le sang du malade du fait d'un processus de consommation ou de la présence d'un anticoagulant circulant.

Au contraire, lorsque le plasma du malade allonge celui du témoin, on parle d'hypocoagulabilité potentielle qui est le plus souvent en rapport avec un anticoagulant circulant important.

C - ETUDE DES ACTIVITES REACTIONNELLES DE L'ORGANISME VIS-A-VIS D'UN PROCESSUS D'HYPERCOAGULABILITE (45).

1) Consommation

- des plaquettes, évaluée par la numération plaquettaire (moins de 100.000).

- du substrat et des activateurs du complexe prothrombinique (temps de Quick et dosage analytique des facteurs). Nous avons retenu des taux plus petits que 80 % en dehors de toute atteinte hépatique. Elle n'est significative en fait que pour des valeurs inférieures à 50 %

- du fibrinogène par dosage pondéral.

2) Activités antithrombiniques réactionnelles.

Elles ont été recherchées par les mesures comparatives du temps de thrombine diluée (T.T.D.), et du temps de reptilase (T.R.).

a - Le temps de thrombine diluée.

. principe : il a été déterminé que pour coaguler en 25 à 30 secondes un échantillon de plasma normal par cette méthode, il faut utiliser une solution de thrombine titrant 40 milliunités d'activité enzymatique (40 m U.A.E. / ml).

Du volume de sérum nécessaire pour neutraliser en un temps donné une quantité connue de thrombine évaluée en m U.A.E., on déduit l'activité antithrombinique sérique par millilitre et par minute.

. résultats et interprétations : la moyenne des mesures d'antithrombines naturelles calculées sur 167 sujets jeunes et bien portants est de 137,05 $\pm$ 4,63 m U.A.E. par millilitre. En règle générale, un taux d'antithrombines élevé (plus grand que 170 m U.A.E.) est observé au cours des hypercoagulabilités chroniques et peut être le reflet d'un potentiel coagulant anormalement élevé (processus réactionnel de défense). Pour être significative, l'élévation des antithrombines doit allonger d'au-moins 5 secondes le temps de thrombine diluée.

b - Temps de reptilase.

. principe : la reptilase est un enzyme protéolytique extrait d'un venin de serpent qui donne naissance à des monomères de fibrine en détachant du fibrinogène : le fibrinopeptide A. A la différence de la thrombine, la reptilase n'est pas influencée par l'héparine ni par les héparinoïdes.

. résultats, interprétations : le temps de reptilase normal, pour obtenir la coagulation de 0,25 ml de plasma avec 0,1 ml de reptilase lyophilysée est de 20 à 30 secondes. On exige une augmentation d'au-moins 5 secondes. Cette épreuve permet de mettre en évidence une anomalie des deux premières phases de la fibrinoformation :

- déficit en fibrinogène même en présence d'héparine.
- polymérisation anormale du fibrinogène en rapport avec des globulines parasites (ex : paraprotéines du myélome, cryoglobuline...).
- dysfibrinogénémies et modifications qualitatives de la molécule de fibrinogène.
- diagnostic différenciel entre un allongement du temps de thrombine dû à un anticoagulant du deuxième stade héparinoïde où le temps de reptilase est normal et l'action antithrombinique des produits de dégradation du fibrinogène où le temps de reptilase est allongé. Ce diagnostic est particulièrement important dans le L.E.A.D. où les anticoagulants du deuxième stade, les produits de dégradation du fibrinogène, et peut-être les modifications qualitatives de celui-ci sont très fréquentes. Nous verrons que les deux phénomènes peuvent s'associer ; le temps de reptilase est alors beaucoup plus allongé que le temps de thrombine.

- forte présomption en faveur d'un état d'hypercoagulabilité lorsque le temps de reptilase du plasma est allongé et que le dosage pondéral du fibrinogène est normal ou élevé.

3) Activité fibrinolytique de défense.

La fonction fibrinolytique de défense a été étudiée par le dosage des paramètres suivants sur substrat synthétique :

. évaluation de la plasminémie circulante qui n'existe pas à l'état normal et traduit toujours une activité fibrinolytique.

. dosage du plasminogène (normale = 1500 à 1700 u). Il est considéré comme abaissé pour des valeurs $<$ à 1300 u.

. dosage des antiplasmines (normale = 25 à 30 u). Il est abaissé pour des valeurs $<$ 20.

. dosage des antitrypsines (normale = 30 à 40 u). Elles sont considérées augmentées pour des valeurs $>$ 50 u.

Résultats. Interprétation :

La plasminémie circulante traduit toujours une réaction fibrinolytique. Les auteurs ont observé une consommation du plasminogène activable, avec ou sans plasminémie, mesurable, dans certains états thrombo-philiques sans qu'il soit décelée de coagulation intravasculaire par d'autres épreuves. Il est peut-être possible d'admettre dans ces conditions que le système fibrinolytique physiologique s'est élevé au niveau nécessaire pour empêcher la formation de fibrine dans les vaisseaux que l'hypercoagulabilité seule aurait pu provoquer.

Au cours de la phase II des coagulopathies de consommation aigues ou chroniques, en l'absence de plasmine circulante, il a toujours été observé une diminution du taux des facteurs de lyse (plasminogène et antiplasmine) associée à celle des facteurs de la coagulation.

Une augmentation des antitrypsines paraît significative des états thrombophiliques et plus particulièrement de ceux qui se traduisent par une coagulation intra-vasculaire chronique.

D - ETUDE DE L'ADHESIVITE PLAQUETTAIRE SPONTANEE (45).

En dehors des études de la coagulation globale (cinétique, dynamique et potentielle) et de celles des réactions de l'organisme vis-à-vis d'une hypercoagulabilité éventuelle, nous avons étudié l'adhésivité plaquettaire spontanée. Bien sûr, lorsqu'elle est accrue, on ne peut affirmer qu'il s'agisse d'une sensibilité exacerbée des éléments figurés vis-à-vis de constituants plasmatiques normaux ou du reflet sur les plaquettes d'altérations humorales ou vasculaires ; cependant, il semble que cette modification traduise un processus thrombogène isolé ou associé à une hypercoagulabilité et a ainsi une certaine valeur diagnostique.

- Principe : une numération comparative des plaquettes est effectuée sur le sang total décalcifié avant et après passage d'un volume déterminé de sang pendant un temps donné sur une colonne de billes de verre.

- Résultats : Dans les conditions expérimentales utilisées (45), on observe, avec les sangs normaux, une rétention de plaquettes variant entre 40 et 50 % du chiffre total. On attribue à une hyperadhésivité plaquettaire les rétentions supérieures à 50 % et, inversement, les hypoadhésivités à une rétention inférieure à 40 %.

Cependant, précisons bien qu'il ne s'agit là que d'une aptitude des plaquettes à être plus ou moins retenues par les surfaces et qu'il est difficile d'établir avec certitude un rapport étroit entre cette constatation et l'adhésivité proprement dite, telle qu'elle se manifeste in vivo.

E - MISE EN EVIDENCE DES ANTICOAGULANTS CIRCULANTS.

1) Il existe grossièrement deux types d'anti-coagulants circulants :

- les anticoagulants anti-thromboplastine (1er stade).
- les anticoagulants anti-thrombine (2ème stade).

On peut les mettre en évidence par l'étude du TRF. Si, dans ce test de transfert, le plasma du malade allonge le plasma du témoin, en dehors d'un processus de "consommation", on peut dire que ce plasma a une activité anti-coagulante. Lorsque, dans ce cas, le temps de thrombine est normal, on dit qu'il s'agit d'un anti-coagulant du premier stade ou anti-thrombo-plastine. Au contraire, lorsque le temps de thrombine est très allongé, on parle d'un anti-coagulant du deuxième stade ou "héparinoïde".

Cependant, ce test (TRF) manque de sensibilité car il y a un excès de substrat et le plasma est peu activé. C'est ainsi que, lorsqu'il existe des anti-facteurs contacts, il peut être normal, voire raccourci, et on préfère alors étudier des temps de Howell croisés ou des temps de céphaline-kaolin croisés car dans ces tests il y a un excès d'activation et non de substrat.

2) Il reste à préciser si ces anti-coagulants sont de type réactionnel ou si ce sont, au contraire, des anti-corps s'intégrant dans le tableau auto-immun du L.E.A.D. Pour faire cette distinction, le meilleur test est l'héparinothérapie. Celle-ci, en faisant disparaître un éventuel état d'hypercoagulabilité, entraîne de ce fait la disparition des anticoagulants supposés réactionnels à cet état. Au contraire, s'il s'agit d'anticorps d'origine immunologique, ils persistent sous héparine. Ce test est bien sûr à faire avec la plus grande prudence, en employant de petites doses d'héparine d'autant plus faibles que l'hypocoagulabilité cinétique de départ est importante.

- RESULTATS DE L'ETUDE DE LA COAGULATION CHEZ NOS VINGT CINQ MALADES ATTEINTS DE L. E. A. D. -

(L'étude de la coagulation de nos malades a été faite par le Docteur C. RABY).

I - ETUDE ANALYTIQUE DES RESULTATS DE LA COAGULATION GLOBALE : CINETIQUE, DYNAMIQUE ET POTENTIELLE.

A - COAGULATION CINETIQUE ET DYNAMIQUE.

Nous considérons que tous nos malades qui ont une coagulation dynamique élevée (I.P.T. supérieur à 9) ont une hypercoagulabilité réelle, qu'elle soit mixte (associée à une hypercoagulabilité cinétique) ou isolée (coagulabilité cinétique normale). Signalons qu'aucun de ces malades n'a une coagulabilité cinétique allongée (en la mesurant par la constante r + k de la thromboélastographie sur sang total). Nous classerons ces malades dans le groupe A.

Nous classerons dans le groupe B, les malades isocoagulables sur le plan cinétique et dynamique.

Enfin, le groupe C comprend les sujets hypocoagulables. Il peut s'agir d'une hypocoagulabilité cinétique isolée ou d'une hypocoagulabilité mixte (cinétique et dynamique).

Résultats :

. Groupe A (hypercoagulabilité réelle) : 48 %.

A l'intérieur de ce groupe il y a 20 % d'hypercoagulabilité mixte, et 28 % d'hypercoagulabilité dynamique isolée sur le nombre total de malades.

. Groupe B (isocoagulable)..... : 48 %.

. Groupe C (Hypocoagulable)..... : 24 %

dans ce groupe, on note 8 % de sujets hypocoagulables uniquement sur le plan cinétique et 16 % sur les deux plans (cinétique et dynamique).

B - RESULTATS DE LA COAGULATION POTENTIELLE.

D'après les données du test de transfert (temps de recalcification fibrinogène du témoin allongé de plus de 30 secondes), nous trouvons 44 % d'hypercoagulabilité potentielle dans notre série. Ces sujets ont une activité thromboplastique élevée s'extériorisant ou non sur leur propre plasma selon le degré de consommation des substrats et des réactions de défense de l'organisme.

Si on cherche à les répartir dans les trois groupes définis ci-dessus, nous trouvons :

- 66 % des malades du groupe A ayant une hypercoagulabilité potentielle.
- 43 % des malades du groupe B ayant une hypercoagulabilité potentielle.
- 33 % des malades du groupe C ayant une hypercoagulabilité potentielle.

Par ailleurs, 28 % des malades ont une hypocoagulabilité potentielle témoignant soit d'une consommation, soit d'un anticoagulant circulant.

II - RESULTATS DE L'ETUDE DES REACTIONS DE L'ORGANISME A UN EVENTUEL ETAT D'HYPERCOAGULABILITE.

A - CONSOMMATION.

1) Des plaquettes.

12 % seulement des malades ont une thrombopénie inférieure à 100.000. Ces résultats se répartissent comme suit :

- 0 % dans le groupe A
- 14 % des malades du groupe B
- 50 % des malades du groupe C

2) Du substrat.

32 % des sujets étudiés ont un taux de prothrombine inférieur à 80 % et ce taux ne descend jamais au-dessous de 60 %, cette consommation est donc faible. Il faut noter que le bilan hépatique de tous ces malades est par ailleurs normal. Ces résultats se répartissent comme suit :

- 0,8 % des malades du groupe A
- 58 % des malades du groupe B
- 50 % des malades du groupe C

3) Du fibrinogène.

Nous n'avons jamais constaté chez nos malades de baisse du fibrinogène, probablement en raison de l'extrême fréquence de l'hyperfibrinémie rencontrée dans cette affection. Il existe peut-être une baisse relative du fibrinogène lorsque celui-ci est à des taux à la limite inférieure de la normale, mais il est impossible de l'affirmer avec certitude.

B - RESULTATS DE L'ETUDE DE L'ACTIVITE ANTITHROMBINIQUE.

1) Résultats du temps de thrombine diluée.

70 % des malades ont une activité antithrombinique augmentée (T.T.D. allongée de plus de 5 secondes). Ils se répartissent comme suit dans les différents groupes :

- 40 % des malades du groupe A
- 43 % des malades du groupe B
- 50 % des malades du groupe C

Ce temps de thrombine est parfois considérablement augmenté (plus de 20 secondes) témoignant de la présence d'un anticoagulant du deuxième stade. Ailleurs, il s'associe à un allongement du temps de reptilase traduisant soit une dysfibrinogénémie, soit la présence de produit de dégradation du fibrinogène. Tous ces facteurs peuvent d'ailleurs s'associer dans la maladie lupique.

2) Nous avons mesuré le temps de reptilase dans 9 cas seulement et il se trouve allongé 8 fois, ce qui laisse entrevoir le rôle important de ces facteurs dans la coagulabilité du L.E.A.D.

C - RESULTATS DE L'ETUDE DE L'ACTIVITE FIBRINOLYTIQUE.

Nous avons considéré, comme témoin d'une activité fibrinolytique de défense, toute plasminémie circulante. En dehors de ces cas, nous avons exigé la baisse simultanée du plasminogène et des antiplasmines à des taux significatifs.

En se basant sur ces critères, nous trouvons que 44 % des malades ont une activité fibrinolytique. Ils se répartissent comme suit :

- 33 % des malades du groupe A
- 57 % des malades du groupe B
- 50 % des malades du groupe C

L'augmentation des antitrypsines, que l'on trouve fréquemment dans les états d'hypercoagulabilité chronique, n'a été mise en évidence qu'une seule fois dans notre série.

III - RESULTATS DE L'ETUDE DE L'ADHESIVITE PLAQUETTAIRE SPONTANEE.

. L'adhésivité plaquettaire spontanée sur billes de verre a été trouvée augmentée chez 28 % de nos malades qui se répartissent comme suit :

- 33 % des malades du groupe A
- 14 % des malades du groupe B
- 33 % des malades du groupe C

. Elle peut également être abaissée, en dehors d'un traitement par l'ASPIRINE, dans 20 % des cas. Tous ces cas, sauf un, font partie du groupe A, ce qui peut évoquer que lorsque l'hypercoagulabilité est importante il se produit une hypoadhésivité plaquettaire réactionnelle.

IV - RESULTATS DE L'ETUDE DES ANTICOAGULANTS CIRCULANTS.

En confrontant les résultats des coagulations cinétiques, dynamiques et potentielles avec le temps de thrombine diluée et les temps de Howell croisés et de céphaline Kaolin croisés, on en déduit que trois malades ont un anticoagulant de type I, dont deux un antifacteur contact, et trois autres un anticoagulant de type II. Ces résultats se répartissent comme suit :

- 16 % des malades du groupe A ont un anticoagulant
- 30 % des malades du groupe B ont un anticoagulant
- 33 % des malades du groupe C ont un anticoagulant.

Nous avons étudié deux exemples particulièrement typiques :

- un malade a un anticoagulant antifacteur contact avec un temps de céphaline Kaolin allongé de 42 secondes par rapport au témoin, avec une hypocoagulabilité cinétique, dynamique et potentielle.

Sous héparine on va voir sa coagulation se normaliser et le T.C.K. devenir égal au témoin, témoignant du caractère réactionnel de cet anticoagulant.

- Un autre malade a un anticoagulant de type II avec une hypocoagulabilité cinétique, des coagulations dynamiques et potentielles normales et surtout un temps de thrombine très allongé (32 secondes). Cet anticoagulant persiste sous héparinothérapie prolongée, à faible dose, témoignant de son caractère immunologique.

- TABLEAU SYNTHETIQUE DES RESULTATS DE LA COAGULATION -

COAGULATION	Groupe A	Groupe B	Groupe C	TOTAL
REELLE	48 % (mixte 20%)	28 %	24 %	25 cas
	à l'intérieur de chaque groupe			sur le total
Hypercoagulation potentielle.	66 %	43 %	33 %	44 %
Activité antithrombinique.	40 %	43 %	50 %	70 %
Consommation	0,8 %	58 %	50 %	32 %
Activité fibrinolytique.	33 %	57 %	50 %	44 %
Hyperadhésivité plaquettaire.	33 %	14 %	33 %	28 %
Anti-coagulants circulants.	16 %	30 %	33 %	25 %
Baisse des plaquettes.	0	0	50 %	12 %

VI - ESSAI DE SYNTHESE DE L'ETUDE DE LA COAGULATION DANS LE L.E.A.D. A PROPOS DE 25 CAS.

A - REMARQUES SUR LA COAGULATION CINETIQUE.

Nous avons vu que d'après l'étude thromboélastographique du sang total, 76 % des malades ont une coagulation cinétique normale ou augmentée. Par contre, si l'on étudie le thromboélastogramme sur plasma riche en plaquettes, on constate que d'après cette méthode aucun malade n'est hypercoagulable, et que 52 % des sujets sont hypocoagulables (contre 24 % dans l'étude sur sang total). Les 48 % restants sont isocoagulables (contre 28 % dans l'étude sur sang total). En conséquence, si l'on s'était contenté, pour explorer la coagulation globale, des épreuves courantes même sensibilisées comme la thromboélastographie sur plasma riche en plaquettes, tous les malades auraient été considérés comme hypo ou isocoagulables.

Il n'y a pas lieu de s'étonner que, dans la maladie lupique, on se soit toujours plus intéressé à la recherche d'une hypocoagulabilité du fait de l'existence fréquente d'anticoagulant circulant qu'à la détection d'une hypercoagulabilité de base associée à des moyens de défense de l'organisme comme nous le prétendons par cette étude.

B - REMARQUES SUR LA COAGULATION DYNAMIQUE.

L'hypercoagulabilité dynamique en revanche, est fréquente puisqu'on la rencontre dans 48 % des cas. Cet aspect, sous lequel se présente le potentiel coagulant, ne surprend pas puisque deux des paramètres qui l'influencent sont fréquents dans cette maladie :

- chute de l'hématocrite dans 24 % des cas
- hyperfibrinogénémie dans 48 % des cas.

Par contre, la thrombocytose, qui est le troisième paramètre influençant la structure du caillot, n'est jamais trouvée.

C - REMARQUES SUR LA COAGULATION POTENTIELLE.

La mise en évidence d'une hypercoagulabilité potentielle ne présente pas d'intérêt chez les malades ayant une hypercoagulabilité cinétique ou dynamique évidente. En revanche, en révélant une activité thromboplastique circulante qui ne peut pas s'extérioriser sur le propre plasma du malade, elle est très évocatrice chez les sujets iso ou hypocoagulables. On a vu qu'elle existait chez 43 % des malades du groupe B et 33 % des malades du groupe C, et si elle n'est pas plus souvent mise en évidence c'est que précisément ces sujets ont une activité antithrombinique réactionnelle souvent très élevée qui est une des causes de leur hypocoagulabilité et qui masque l'apport thromboplastique dans les tests de transfert.

D - REMARQUES SUR L'ACTIVITE ANTITHROMBINIQUE.

Un allongement du temps de thrombine parfois considérable est observé chez 70 % de nos malades. Il n'est jamais en rapport avec une hypofibrinogénémie. Il peut traduire la présence d'un anticoagulant du deuxième stade ou la présence de produits de dégradation du fibrinogène ou de la fibrine.

Chez 9 malades qui ont un temps de thrombine allongé, le temps de reptilase a été associé et il a été trouvé allongé 8 fois dont 6 fois dans les mêmes proportions que le temps de thrombine.

Rappelons que le temps de reptilase n'est pas influencé par les anticoagulants du deuxième stade (héparinoïdes) mais seulement par une hypofibrinogénémie inférieure à 1 gramme, ce qui n'est jamais le cas ici, ou par une dysfibrinogénémie, voire une dysprotéinémie, ce qui est peut-être le cas ici, mais surtout par les produits de dégradation du fibrinogène ou de la fibrine témoins d'une fibrinoformation ou d'une fibrinolyse.

Chez deux de nos malades, on a trouvé une modification des deux tests mais beaucoup plus importante (3 fois plus) pour le temps de thrombine, ce qui pourrait suggérer la présence simultanée des deux types d'antithrombines. Cette association d'inhibiteurs peut être révélée par le jumelage systématique de ces deux épreuves biologiques.

E - REMARQUES SUR L'ACTIVITE FIBRINOLYTIQUE.

Tout comme l'activité antithrombinique, l'activité fibrinolytique existe dans 57 % des cas du groupe B et 50 % des cas du groupe C. Elle traduit une autre réaction de défense vis-à-vis d'une fibrinoformation.

F - RESUME.

On peut distinguer, parmi nos 25 malades atteints de L.E.A.D., deux groupes différents :

1) Les patients hypercoagulables (48 %) dont le potentiel d'hypercoagulabilité est d'autant plus intense qu'il existe chez 40 % d'entre eux une activité antithrombinique de défense et chez 16 % d'entre eux un anticoagulant circulant. Dans ce groupe, 33 % des cas présentent un ou plusieurs stigmates d'un processus fibrinolytique de défense.

2) Les patients iso ou hypocoagulables (52 %) dont l'état est causé et entretenu par des réactions diverses :

   - activité antithromboplastique
   - activité antithrombinique
   - produit de dégradation du fibrinogène
   - plasminémie circulante ou baisse des antiplasmines et du plasminogène.

Tous ces facteurs sont manifestement réactionnels au stade précédent d'autant qu'il s'y ajoute, dans plus de 50 % des cas, une baisse du taux de prothrombine bien que modérée.

Ces observations évoquent un processus de "consommation" se faisant sur le mode chronique, confirmé dans environ 40 % des cas par l'association d'une hypercoagulabilité potentielle. Celle-ci n'est pas trouvée plus souvent en raison de l'extrême fréquence d'un anticoagulant circulant dont la nature suffit à elle seule à traduire le caractère réactionnel de l'hypocoagulabilité.

- CONFRONTATION DES RESULTATS DE LA COAGULATION DU L.E.A.D. ET DE L'ETUDE CLINIQUE ET BIOLOGIQUE DE CETTE MALADIE -

I - ETUDE COMPAREE DES COMPLICATIONS HEMORRAGIQUES ET THROMBOTIQUES DU L.E.A.D. ET DES RESULTATS DE LA COAGULATION.

A - HEMORRAGIES.

Les accidents hémorragiques sont rares au cours de l'évolution du L.E.A.D. et en général peu graves.

DUBOIS (11), sur sa série de 520 cas, signale seulement 12 % de ménorragies et jamais d'accidents graves.

BOWIE (5), étudiant 11 patients du L.E.A.D. ne rapporte qu'un seul cas d'hémorragie alors que 8 de ces 11 patients étaient porteurs d'un anticoagulant circulant.

Dans notre série de 25 cas, nous avons 3 patientes (12 %) qui présentaient des ménorragies de moyenne abondance. Sur ces trois malades deux avaient un anticoagulant du premier stade dont un antifacteur contact, la troisième avait une activité antithrombinique très importante et un temps de reptilase très allongé témoignant probablement de l'association à un anticoagulant du deuxième stade de produits de dégradation du fibrinogène.

On rencontre également, au cours de l'évolution du L.E.A.D., des hémorragies digestives mais il s'agit le plus souvent d'un accident de la corticothérapie, ailleurs il peut s'agir d'un infarctus mésentérique (3 cas dans la série de DUBOIS) témoignant au contraire d'un accident thrombotique.

Enfin, on a parfois un accident hémorragique lors d'une extraction dentaire ou d'une biopsie, ce qui souligne l'importance de l'étude complète de la coagulation chez ces malades.

B - THROMBOSES.

1) Thromboses artérielles.

Les accidents thrombotiques artériels sont assez rares dans le L.E.A.D. SIGUIER et GODEAU ont relevé une trentaine de cas dans la littérature (49). Ils touchent rarement les grosses artères. SIGUIER en rapporte deux cas, l'un concernant la fourche aortique, l'autre une oblitération de l'artère poplitée ; ailleurs un syndrome de TAKA YASHU associé à une maladie lupique (50).

LESSOF et GLYNN (28) rapporte un syndrome de l'artère aortique. DUBOIS (11), note 1,5 % de thromboses de l'artère mésentérique dans sa série de 520 cas.

BOWIE (5) décrit un cas mortel dû à une thrombose du tronc coeliaque avec atteinte des artères hépatique et gastrique. Le plus souvent les accidents thrombotiques touchent les artères distales en donnant des gangrènes des extrémités, d'évolution très lentes.

DUBOIS (10) rapporte 1,3 % de gangrènes digitales et 1,5 % d'atteinte coronarienne.

Il est remarquable qu'il paraît exister chez ces malades une atteinte vasculaire diffuse sur laquelle les travaux de MINTZ et FRAGA (37) mettent l'accent. Quatre fois sur cinq, chez ces malades atteints d'artérite distale, sont survenus des accidents vasculaires cérébraux. On a vu également des amauroses par thrombose de l'artère rétinienne et des hémorragies digestives par infarctus mésentérique.

C'est dire la gravité de ces manifestations artérielles, non seulement locales (pouvant aboutir à l'amputation d'un membre), mais également vitale par le biais d'une artérite cérébrale voire d'un infarctus mésentérique étendu.

Dans notre série de 25 cas, nous trouvons 17 % d'oblitérations artérielles, mais il faut distinguer entre :

- l'atteinte des gros troncs que l'on ne trouve qu'une fois (4 %) sous la forme d'une association de L.E.A.D et de maladie de TAKA YASHU avec abollition du pouls radial et hémiplégie.
- l'atteinte des artères distales sous forme de gangrène des extrémités, d'origine artérielle : 2 cas (8 %).
- et enfin, un cas d'amaurose.

Les hypothèses pathogéniques de l'atteinte des parois artérielles sont très diverses : dysglobulinémie, artérite, spasme...

Les rares cas où l'on dispose d'une étude anatomique ne montrent pas de signes spécifiques, qu'il s'agisse d'aspect cicatriciel, d'endartérite proliférante ou de fibrose sous intimale. Cependant, il est bien certain que la coagulation a un rôle important dans ces oblitérations quelque soit le mécanisme de l'atteinte des parois artérielles.

C'est ainsi que KEAT et SHORE (20) constatent anatomiquement une thrombose lors de l'amputation de leur malade ainsi que BOWIE lors de la vérification anatomique d'une malade décédée d'une thrombose massive du tronc coeliaque. Enfin, il est intéressant de constater que dans plusieurs cas de thromboses, ALARCON SEGOVIA et BOWIE (2 - 5) ont noté l'existence d'un anticoagulant circulant posant le problème d'une réaction de l'organisme à un état d'hypercoagulabilité.

L'étude de la coagulation de nos 6 malades atteints de thrombose artérielle montre que deux d'entre eux sont franchement hypercoagulables, deux autres sont isocoagulables sur le plan cinétique et dynamique, mais l'un d'eux a une hypercoagulation potentielle ainsi qu'une activité antithrombinique et fibrinolytique, et l'autre a seulement une activité fibrinolytique intense.

Enfin, les deux derniers malades sont hypocoagulables sur le plan cinétique et dynamique, mais porteurs d'un anticoagulant du premier stade. Il y a une hypercoagulabilité potentielle dans un cas, une activité antithrombinique et fibrinolytique dans les deux cas.

On voit par ces exemples que l'hypercoagulabilité de ces malades est très probablement saisie à un stade différent d'un processus de consommation se faisant sur le mode chronique et que la présence d'un anticoagulant circulant ne signifie absolument pas que ces malades sont à l'abri d'accidents thrombotiques. Il est certain que cette hypercoagulabilité a un rôle pathogénique indiscutable et même si elle est très probablement secondaire aux particularités histologiques et biologiques de la maladie, on doit certainement en tenir compte dans la conduite thérapeutique.

2) Thromboses veineuses.

Elles sont plus fréquentes que les thromboses artérielles. DUBOIS (11) rapporte 0,4 % de phlébites inaugurales sur 520 cas ; ARMAS CRUZ (1) : 13 cas de phlébites au cours de la maladie sur 118 cas ; MOORE et LUTZ : 3 cas sur 21 malades ; ALARCON SEGOVIA (2) : 5 cas ; BOWIE (5) : 3 cas sur 11, tous ses malades ayant un anticoagulant circulant. HAMILTON rapporte un cas de thrombose de la veine cave inférieure et des veines rénales (16).

Ces thromboses sont souvent migratrices et récidivantes. Dans notre série, un seul malade (4 %) avait une phlébite, nous n'avons pas pu étudier la coagulation d'un autre cas qui avait une thrombose de la veine cave inférieure car il était sous traitement héparinique.

L'étude de la coagulabilité du malade qui présentait une phlébite a montré qu'il était porteur d'un anticoagulant du deuxième stade avec un temps de thrombine très allongé et une chute du taux de prothrombine évoquant un processus de consommation et le rendant isocoagulable sur le plan cinétique et dynamique.

3) En résumé.

Dans notre série nous trouvons 21 % d'accidents thrombotiques artériels ou veineux, dont le tiers seulement a une hypercoagulabilité réelle, les autres malades ayant soit une hypercoagulation potentielle, soit des réactions antithrombiniques et fibrinolytiques. Nous insistons sur le fait que trois de ces malades étaient porteurs d'un anticoagulant circulant ce qui rejoint les constatations de BOWIE et ALARCON SEGOVIA (2 - 5).

II - ETUDE COMPAREE DE L'ATTEINTE RENALE DU L.E.A.D. ET DE LA COAGULABILITE DE CES MALADES.

A - LA FREQUENCE DE L'ATTEINTE RENALE AU COURS DU L.E.A.D. EST BIEN CONNUE.

Elle varie selon l'appréciation des critères biologiques ou histologiques. Ainsi, appréciée sur l'existence d'une protéinurie, elle était pour DUBOIS et TUFANELLI (11) de 46 % sur 520 cas, et pour SIGUIER et Coll. (51) de 37 % sur 59 malades en 1961.

Cette fréquence est nettement plus élevée lorsqu'elle est évaluée à partir de l'étude des biopsies rénales faites systématiquement chez des sujets atteints de maladie lupique.

Elle était de 70 % sur un total de 33 malades étudiés ainsi par MUEHRCKE et Coll. (39) en 1957, et de 70 % sur un total de 48 malades étudiés par RICHET et Coll. (36) en 1971.

Il est donc indéniable que l'atteinte rénale est d'une extrême fréquence au cours du L.E.A.D. Il ressort de l'expérience de plusieurs auteurs que, dans un grand nombre de cas, l'atteinte rénale apparaît précocément au cours de la maladie et que les autres malades semblent relativement à l'abri de cette localisation si elle ne s'est pas manifestée précocément (15).

B - LES SIGNES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES SONT CEUX DE TOUTE NEPHROPATHIE GLOMERULAIRE.

C - ETUDE HISTOLOGIQUE ET IMMUNO-HISTOCHIMIQUE DE L'ATTEINTE RENALE DU L.E.A.D.

Des travaux de BALWIN et Mc CLUSKEY (3), de ceux de POLLAK et PIRANI (43) et de ceux de RICHET et Coll. (36), il ressort que le parenchyme rénal prélevé chez des sujets atteints de lupus peut revêtir quatre aspects histologiques principaux :

1) aspect normal ou lésions glomérulaires minimes
2) glomérulite extra-membraneuse
3) glomérulite focale
4) glomérulite proliférative diffuse.

1) Aspect normal ou lésions glomérulaires minimes.

POLLAK et PIRANI ont étudié 87 cas de L.E.A.D. comportant tous une biopsie rénale (43). Dans 11 % des cas, le rein était normal en microscopie optique, mais dans certains cas, il existait des altérations glomérulaires minimes (épaississement localisé de la membrane basale, minimes dépôts) au microscope électronique. Dans 26 % des cas, des lésions glomérulaires minimes étaient visibles au microscope optique.

Ces malades étaient en général indemnes de tout signe clinique ou biologique d'atteinte rénale.

Dans les cas ayant eu des biopsies itératives, l'aspect histologique du rein est en général demeuré identique, une insuffisance rénale n'est apparue que deux fois.

Chez les malades étudiés en immuno-fluorescence, on a constaté une faible fixation de sérum anti IgG globuline de manière linéaire le long des parois glomérulaires alors que la fixation des autres sérums anti β 1 C, anti IgA, anti IgM globuline, était très rare. La valeur de l'étude en immuno-fluorescence des immuno-globulines, du complément et du fibrinogène dans les lésions rénales a été confirmée par de nombreux auteurs (4 - 41 - 23 - 31 - 32).

2) Glomérulite extra-membraneuse.

Dans la série de RICHET et Coll., 7 fois sur 48 (14,5 %), a été observée une glomérulite extra-membraneuse.

L'étude en immuno-fluorescence a montré que ces dépôts contenaient de l'IgG et de la 1 C globuline. De tels aspects sont observés chez des malades ayant une protéinurie en général importante et souvent associée à un syndrome néphrotique. Ces malades n'ont en règle pas d'insuffisance rénale.

HAMBURGER et Coll. (15) en ont observé 10 % sur 28 cas ; FRIES et Coll. (13) : 17 % sur 29 cas ; POLLAK et PIRANI (43) : 8 % sur 87 cas.

En règle, les lésions histologiques persistent mais ne s'aggravent pas. Il n'est pas observé d'évolution vers les formes plus sévères. Cliniquement, la protéinurie et le syndrome néphrotique peuvent disparaître après un certain temps. La corticothérapie ne semble pas modifier l'évolution de ces cas.

3) Glomérulite focale.

Fréquence : 25 % des atteintes rénales pour RICHET et Coll. (36).

Elles sont définies par le fait que les lésions histologiques dans le rein n'atteignent que certains glomérules et, dans les glomérules atteints, seulement une partie du floculus.

On observe des lésions cellulaires, des dépôts le long de la membrane basale, des foyers de nécrose.

Sur le plan immuno-histochimique, il a été observé :

a - des fixations granuleuses de sérum anti IgG globuline le long des parois glomérulaires le plus fréquemment.

b - ailleurs des dépôts de sérum anti β1 C, anti IgA, IgM et anti-fibrinogène.

L'expression clinique de ces glomérulites focales est en règle plus sévère. Protéinurie et hématurie microscopie, il n'y a pas souvent d'insuffisance rénale.

BALWIN et Mc CLUSKEY (3) estiment que l'histoire naturelle de cette glomérulopathie est en règle bénigne, mais on observe des formes de passage vers les formes diffuses. Aucun travail ne permet actuellement de juger de l'effet de la thérapeutique sur de telles formes.

4) Glomérulite proliférative diffuse.

RICHET et Coll., en 1971, ont observé 29 % de cette forme dans leur série de 48 malades avec néphropathie lupique (36). Les lésions glomérulaires sont les mêmes que celles observées dans les glomérulites focales, mais elles sont diffuses, atteignant la totalité des glomérules toutefois variables d'un glomérule à l'autre. Il s'y associe, dans la majorité des cas, d'importantes lésions interstitielles. On peut également observer exceptionnellement des lésions d'angéite aigue frappant les artères inter-lobulaires.

En immuno-flucrescence, les résultats obtenus sont superposables à ceux des glomérulites focales. Ils sont comparables à ceux de KOFFLER et Coll. (23), avec plus souvent des dépôts de "fibrine". L'expression clinique de ces formes revêt toujours une certaine sévérité qui est précoce et variable. Spontanément l'évolution se fait vers la mor dans des délais de quelques années.

Il est maintenant établi que de fortes doses de corticoïdes peuvent modifier une telle évolution. Quant au traitement immuno-dépresseur, il est encore trop tôt pour se faire une idée de son efficacité. A notre connaissance, aucune thérapeutique héparinique isolée ou associée à d'autres traitements n'a été étudiée dans de telles formes chez l'homme.

D - FREQUENCE DE L'ATTEINTE RENALE DANS NOTRE SERIE. CLASSIFICATION CLINIQUE ET IMMUNO-HISTOCHIMIQUE.

Nous n'avons biopsié que les malades ayant une protéinurie si bien que nous ne retiendrons, sur nos 25 cas, que 17 malades ayant une atteinte rénale (68 %). Nos biopsies ont été examinées dans le service du Professeur RICHET.

Sur ces 17 cas, 6 d'entre eux n'ont pu avoir de biopsie pour des raisons diverses dont l'un en raison d'un anticoagulant de type I, si bien que la classification histologique, faite d'après les critères étudiés ci-dessus, s'établit comme suit (sur 44 % des malades) :

1) atteinte minime : 10 %

2) glomérulite extra-membraneuse : 27 %

3) glomérulite focale : 36 % dont un cas d'évolution sévère.

4) glomérulite pariéto-prolifération diffuse : 27 %.

Sur le plan immuno-histochimique nous avons étudié 6 malades.

Dans tous les cas nous avons trouvé une fixation de sérum anti IgG globuline.

Les autres sérum se fixant de façon beaucoup plus rare et essentiellement dans les formes diffuses (β_1, C, IgM, IgA). Notons que dans 3 cas, dont une forme diffuse et 2 formes focales, nous avons trouvé une fixation de sérum anti-fibrinogène c'est-à-dire dans 50 % des cas étudiés en immuno-fluorescence. Il faut bien préciser que cette fixation est de faible intensité sur le versant endothélial des membranes basales et on observe exceptionnellement des dépôts sur des thrombi de fibrine fibrillaire au sein des lésions cellulaires ou de nécrose.

PARAMENTO et KOFFLER (41) rapportent, en 1957, sur 16 cas de glomérulopathie lupique une fixation de sérum anti-fibrinogène dans 12 cas, de manière très modeste dans 6 cas, et plus importante quoique modérée dans les 6 autres cas.

Mc CLUSKEY et VASSALI (31), en 1966, notent la fixation de sérum anti-fibrinogène dans un cas sur 3 de leurs glomérulopathies lupiques.

E - ETUDE DE LA COAGULABILITE DE NOS MALADES ATTEINTS DE L.E.A.D. AVEC ATTEINTE RENALE.

1) L'hypercoagulabilité est plus fréquente dans ce groupe de malades (58 %), que considérée sur le total des cas (48 %). Sur les 12 malades de notre série totale ayant une hyper-coagulabilité réelle (soit mixte, soit isolée), 11 ont une atteinte rénale. On voit donc que l'hypercoagulabilité est beaucoup plus fréquente lorsque la maladie lupique s'accompagne d'une atteinte rénale. Sur nos 17 malades ayant une atteinte rénale, 11 sont hypercoagulables (soit 61 % des cas) malgré un anticoagulant circulant dans 2 cas, 5 sont isocoagulables (soit 28 %) dont 1 a une hypercoagulabilité potentielle, 5 une activité anti-

thrombinique, 4 une activité fibrinolytique et 1 un anticoagulant du deuxième stade, enfin un seul malade est hypocoagulable (11 %) mais il a un anti-coagulant du premier stade (antifacteur contact) ayant interdit la biopsie malgré une hypercoagulabilité potentielle et une activité anti-thrombinique de défense.

2) Sur le plan histologique et immuno-histochimique.

a - tous les cas ayant une forme pariéto-proliférative diffuse sont hypercoagulables et l'un d'entre eux a, en immunofluorescence, des dépôts de "matériel fibrinoïde".

b - les cas de glomérulites focales sont tous hypercoagulables, sauf un qui a un anticoagulant du premier stade. Deux d'entre eux ont des lésions d'angéite des artérioles inter-lobulaires. Les deux mêmes ont aussi des dépôts de "matériel fibrinoïde" en immunofluorescence.

c - parmi les trois cas de glomérulite extra-membraneuse, tous ont une hypercoagulabilité réelle. Aucun d'entre eux n'a de dépôts de "fibrine" en immunofluorescence.

d - enfin, le seul cas biopsié de glomérulite minime est également hypercoagulable.

F - EN RESUME.

L'hypercoagulabilité est fréquente dans nos cas de L.E.A.D. avec atteinte rénale (58 %). Elle est d'autant plus fréquente qu'il s'agit d'une atteinte sévère puisque 100 % des cas de glomérulites pariéto-proliférative diffuse et 75 % des cas de glomérulite focale sont hypercoagulables. Or, on sait que ce sont justement ces formes (27) qui ont le taux le plus élevé d'anticorps anti ADN et le taux le plus bas de complément sérique ; ces constatations attirent l'attention sur le

rôle possible des immun-complexes dans la pathogénie de l'hypercoagulabilité.

Le fait de trouver des dépôts de "matériel fibrinoïde" représentant de la fibrine incomplètement polymérisée ou partiellement dégradée dans les capillaires glomérulaires pose le problème d'un éventuel rôle pathogénique de l'hypercoagulation dans l'entretien des lésions glomérulaires. Cette hypothèse a été étudiée par VASSALI et Mc CLUSKEY (55). Ils ont montré que lorsqu'on induit un état de coagulation intra-vasculaire chez le lapin, on observe plusieurs sortes de lésions glomérulaires :

- présence de matériel fibrinoïde déposé le long du versant endothélial de la membrane basale.
- tuméfaction et prolifération des cellules mésangiales et endothéliales.
- accumulation de matériel hyalin.
- formation de croissants fibro-épithéliaux de la capsule de BOWMAN.

En fait, la constatation que le dépôt de fibrine peut jouer un rôle nocif dans les glomérules ainsi que l'observation de dépôts fibrineux dans les glomérulo-néphrites lupiques sévères n'impliquent pas forcément la participation d'un processus de coagulation générale dans la pathogénie de ces lésions. Des dépôts fibrineux peuvent être en relation avec un processus local de coagulation déclenché par les immun-complexes déposés au sein des lésions glomérulaires.

Il n'en reste pas moins vrai que ces malades ont une hypercoagulabilité générale importante et que les dépôts fibrineux, quelque soit leur origine, ont un rôle pathologique propre.

On peut se demander si ces formes sévères ne bénéficieraient pas d'une héparinothérapie associée à la thérapeutique propre de l'affection, ce qui semble démontré par la survie prolongée des souris NZB soumises à ce traitement isolé (24).

III - ETUDE COMPAREE DES DESORDRES BIOLOGIQUES DU L.E.A.D. ET DES RESULTATS DE LA COAGULATION.

Sur le plan biologique comme sur le plan clinique, nous étudierons plus particulièrement les facteurs ayant un rapport avec la coagulation, en particulier les désordres globuliniques caractéristiques de cette maladie auto-immune :

- électrophorèse dans tous les cas
- immuno-électrophorèse dans 14 cas
- dosage du titre des anticorps anti-nucléaires
- recherche d'autres auto-anticorps
- recherche de cryoglobuline
- réaction de Bordet-Wassermann.

A - RESULTATS DE L'ELECTROPHORESE.

Ce sont eux qui nous donnent les résultats les plus intéressants en ce qui concerne l'étude comparée de la coagulation.

1) l'augmentation des alpha-2 globulines est très fréquente dans la littérature (11). Dans notre série, un chiffre supérieur ou égal à 8 grammes par litre est trouvé dans 32 % des cas. Les auteurs roumains (40) y attachent une grande importance car ils pensent que cette augmentation est due à l'importance des glycoprotéines sériques migrant avec les alpha-2 globulines à l'électrophorèse, et que ces mêmes glucides liés aux alpha-2 protéines vont par ailleurs se combiner au fibrinogène (53) et l'altérer qualitativement en le rendant plus instable (30).

DEWHURST (9) pense également que les alpha-2 globulines jouent un rôle dans la coagulation en activant les facteurs contacts.

Dans ces conditions, il nous est apparu intéressant d'observer les variations parallèles du taux des alpha-2 globulines et de la coagulation : sur les 8 cas ayant plus de 8 gr d'alpha-2 globulines, il y a 6 malades hypercoagulables, les deux autres sont isocoagulables mais l'un d'entre eux est porteur d'un anticoagulant du 2ème stade. Il existe une corélation très nette entre le chiffre des alpha-2 globulines et de l'IPT, leur élévation est pratiquement parallèle. 5 de ces 8 malades ayant une hyper-alpha-2 globulinémie ont également une hyperfibrinémie, ce qui semble aller dans le sens des travaux des auteurs roumains.

2) Augmentation des gamma-globulines.

Elle est fréquente dans la littérature (58 % des observations d'HARVEY).

Dans notre série, si on exige des chiffres supérieurs à 16 gr par litre, 32 % des cas ont une hyper-gamma-globulinémie.

Pour DEWHURST (9), les gamma-globulines jouent un rôle important dans la coagulation probablement au niveau des facteurs contacts. Dans notre série, il ne semble pas exister de rapport direct entre l'hyper-gamma et l'hypercoagulabilité structurale appréciée par l'IPT. En effet, parmi ces cas on en trouve :

- 37 % répartis dans le groupe A hypercoagulable
- 50 % répartis dans le groupe B isocoagulable
- 13 % répartis dans le groupe C hypocoagulable.

B - PARMI LES AUTRES EXAMENS BIOLOGIQUES, AUCUN NE SEMBLE MONTRER DE CORELATION NETTE ENTRE LES PERTURBATIONS BIOLOGIQUES PROPRES AU L.E.A.D. ET L'ETAT DE LA COAGULATION.

1) L'immuno-électrophorèse a été faite 14 fois. Elle montre une augmentation modérée et polyclonale des immuno-globulines surtout des IgG globulines (6 fois), et des IgA (3 fois), associée à une augmentation de l'haptoglobine (2 fois). Plus rarement une baisse du complément. SELIGMANN et CANNAT (6) ont insisté récemment sur l'importance pronostique de cette baisse du complément suggérant l'existence d'immun-complexes solubles circulants et de leur dépôt possible au niveau des lésions tissulaires.

Ces résultats sont trop dissociés et portent sur un nombre trop restreint de cas pour qu'on puisse en déduire des conclusions pathogéniques en ce qui concerne leur rapport avec la coagulation. Ces examens ne reflètent que très imparfaitement le taux des immuns-complexes circulants qui ont par contre une importance certaine dans la génèse de l'hypercoagulation comme nous le verrons plus loin.

2) En ce qui concerne les anticorps antinucléaires, leur titrage n'a pas montré de corélation avec la coagulation. Rappelons qu'il s'agit de malades traités et que CANNAT et SELIGMANN (6) ont montré que le taux des anticorps anti-nucléaires varie en cours de traitement et que de toute façon ce taux ne reflète pas celui des immun-complexes.

3) Nous avons trouvé d'autres variétés d'auto-anticorps, qu'ils soient spécifiques d'organes (thyroïde, muscle), ou non spécifiques (réaction de LWR, agglutinines froides).

Il existe une seule fois des anticorps antiplaquettes et antileucocytes chez le même malade. Ce malade était très hypercoagulable, ce qui ce conçoit bien car la libération des enzymes plaquettaires et leucocytaires induit un état d'hypercoabulabilité.

4) Enfin, dans 5 cas, nous avons trouvé des réactions de Bordet-Wasserman dissociées, soit dans 20 % des cas.

Il s'agit, en règle générale, de réactions de Kolmer ou Kline plus ou moins positives. On sait que ces deux réactions font intervenir comme antigène un phospholipide. Il s'agit donc là de la mise en évidence d'un anticorps anti-phospholipide.

Les faux BW sont intéressants à considérer dans le cadre de la coagulation, car plusieurs auteurs (12, 26) ont constaté qu'ils étaient souvent associés à un anticoagulant circulant. C'est ainsi que FRICK, étudiant 23 lupiques avec anticoagulant circulant, en trouve 20, soit 86 %, avec un BW dissocié, alors que cette fréquence n'est que de 15 % à 30 % des lupiques en général.

Comme par ailleurs il existe des phospholipides au niveau du facteur 3 plaquettaire qui joue un rôle dans la thrombo-plastino-formation, il en déduit que ces malades sont porteurs d'un anticorps anticoagulant dirigé contre ce facteur de la thrombo-plastino-formation, donc un anticoagulant de type 1. Sur nos 5 malades ayant des réactions de Kolmer et Kline dissociées, 3 sont sûrement porteurs d'un anticoagulant de type 1 (antithromboplastine), 1 est normocoagulable, le dernier a un anticoagulant de type 2 avec un temps de thrombine très allongé.

5) Enfin, le bilan hépatique et lipidique de tous nos malades est normal, ce qui élimine une éventuelle participation de ces facteurs dans le déclenchement de l'hypercoagulabilité, comme celà a été décrit dans plusieurs sortes d'hépatite auto-immune.

IV - RESUME DE LA CONFRONTATION DES RESULTATS DE LA COAGULABILITE ET DES SIGNES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES DU L.E.A.D.

1) Les accidents hémorragiques sont rares et jamais graves dans notre série.

Nous trouvons 12 % d'hémorragies muqueuses peu intenses. Dans tous les cas les malades étaient hypocoagulables et porteurs d'un anti-coagulant du 1er ou du 2ème stade.

2) Les accidents thrombotiques sont plus fréquents.

Il s'agit le plus souvent d'oblitérations artérielles distales ou de thromboses veineuses à répétition. Mais on a décrit, dans la littérature, des oblitérations des gros troncs artériels pouvant mettre en jeu la vie des malades, d'autant qu'ils s'associent volontiers à des accidents vasculaires cérébraux. Seulement 30 % de nos malades atteints de thromboses sont hypercoagulables sur le plan cinétique et dynamique. Les autres ayant soit une hypercoagulation potentielle, soit des réactions de défense à une hypercoagulabilité. Il faut noter que 43 % de ces malades étaient porteurs d'un anticoagulant circulant.

3) En ce qui concerne l'atteinte rénale du L.E.A.D., plusieurs points attirent l'attention.

a - l'hypercoagulabilité y est beaucoup plus fréquente que dans les formes sans atteinte rénale.

b - tous les malades qui ont une forme pariéto-proliférative diffuse sont hypercoagulables et il semble exister un parallélisme entre la gravité des lésions histologiques et l'intensité de l'hypercoagulabilité.

c - seules les glomérulites pariéto-prolifératives et les glomérulites focales ont parfois des dépôts de fibrine en immuno-fluorescence.

d - enfin, 23 % de ces malades ont un anticoagulant du premier ou du deuxième stade qui a pu parfois, par son intensité, interdire tout geste biopsique.

4) Parmi la série des examens biologiques, nous avons seulement trouvé une corrélation entre l'importance de l'hyper-alpha-2-globulinémie et celle de l'hypercoagulabilité structurale.

Tous les autres tests étudiant les perturbations globuliniques ou les auto-anticorps n'ont pas montré de concordance avec la coagulation de ces malades.

Il faut cependant noter la présence simultanée très fréquente de réaction de Bordet Wassermann dissociées et d'un anticoagulant du premier stade très probablement due au fait que ces deux examens mettent en évidence un anticorps anti-phospholipide et que les anticoagulants du premier stade sont parfois dirigés contre un phospholipide plaquettaire.

- ETUDE DES FACTEURS PATHOGENIQUES DE L'HYPERCOAGULABILITE CHRONIQUE AU COURS DU L.E.A.D. -

Nous étudierons successivement tous les facteurs susceptibles d'engendrer un état d'hypercoagulabilité chronique et nous insisterons sur ceux qui semblent plus spécifique de la maladie lupique.

I - L'HYPERCOAGULABILITE PEUT ETRE CLASSIQUE C'EST-A-DIRE CINETIQUE OU CHRONOMETRIQUE (20 % DE NOS MALADES).

Elle traduit alors une hyperactivité thromboplastique. Nous avons vu que cette activité ne s'extériorise parfois que par le mélange du plasma malade avec un plasma témoin. Nous l'avons alors appelé hypercoagulation potentielle (44 % des cas). Les différents facteurs de la coagulation pouvant induire une telle activité thromboplastique sont les suivants :

A - LA THROMBOPLASTINE TISSULAIRE.

Elle provient de l'introduction dans la circulation de liquides physiologiques ou pathologiques à forte activité thromboplastique comme dans une hémolyse brutale par exemple. Elle n'est pas en cause ici.

B - L'ACTIVATION ENDOGENE DES FACTEURS CONTACTS DANS LES VAISSEAUX.

Les altérations d'origine inflammatoire des petits ou des gros vaisseaux créent des plages hydrophiles endothéliales. Il est certain qu'il existe dans le L.E.A.D. des lésions fréquentes du type "artérite". Nous savons qu'au niveau des reins, les lésions glomérulaires sont en rapport avec le dépôt d'immun-complexes insolubles au niveau de la membrane basale. L'aspect immuno-histologique n'a pas été étudié au niveau des autres vaisseaux, mais il est certain que quelque soit leur type ces "artérites" inflammatoires favorisent l'activation des facteurs contacts.

C - LES COMPLEXES ANTIGENES - ANTICORPS.

1) Présence des complexes antigènes - anticorps dans le L.E.A.D.

Il y a maintenant quinze ans que l'on sait que le sérum des sujets atteints de L.E.A.D. contient des anticorps multiples dont les plus spécifiques sont dirigés contre les antigènes nucléaires. La présence d'anticorps anti-A.D.N. dans le sérum des lupiques est connue depuis longtemps et l'on sait que parmi les anticorps anti-nucléaires ce sont les plus fréquents et les seuls spécifiques (6). La présence d'ADN libre a été mise en évidence par TAN et Coll. (36) dans le sérum de quelques malades chez lesquels on ne détecte pas d'anticorps anti-ADN, ce qui suggère fortement que l'ADN est habituellement présent dans le sérum des sujets atteints de lupus sous forme d'immun-complexes.

Par ailleurs, la présence d'ADN dans les lésions glomérulaires lupiques a été démontrée plus récemment par KOFFLER et Coll. (23) confirmant la nature immunologique de la néphropathie lupique. La présence d'anticorps anti-ADN dans les immunoglobulines éluées à partir de glomérules provenant de reins lupiques a été démontrée par plusieurs auteurs. KOFFLER et KUNKEL pensent que le dépôt et la concentration le long de la membrane basale de complexes ADN - anti-ADN est l'explication la plus plausible de la glomérulonéphrite lupique.

L'étude de la néphropathie expérimentale de la souris NZB/W apporte des arguments supplémentaires dans ce sens. LAMBERT et DIXON (25) ont clairement démontré que cette glomérulo-néphrite était étroitement liée à l'apparition d'anticorps antinucléaires et particulièrement d'anticorps anti-ADN. Ils ont démontré qu'il y avait dans les lésions glomérulaires des antigènes nucléaires, des anticorps antinucléaires et du complément apparemment sous forme d'immun-complexes.

Si les immuncomplexes ADN anticorps anti-ADN jouent très probablement un rôle prépondérant dans la pathogénie des lésions lupiques il est possible que d'autres immuncomplexes interviennent (complexes cryoprécipitants formés d'IgG et d'IgM globulines, complexes formés de ribosomes et d'anticorps antiribosomes).

Enfin, il faut rappeler que, si on tient actuellement pour prouver la nature immunologique de certaines lésions lupiques en particulier au niveau du rein mais aussi de la peau (22), bien des inconnus persistent quant à la pathogénie générale de la maladie.

2) Rôle des immuncomplexes dans la coagulation.

a - In vitro.

Les complexes antigènes anticorps ont in vitro un effet direct sur les plaquettes (52 - 46 - 14) conduisant à une accélération du temps de coagulation en favorisant l'agrégabilité plaquettaire directement au contact des immuncomplexes. Les polynucléaires attirés par le complément qui est fixé par la réaction antigène anticorps pourraient également jouer un rôle dans l'induction de la coagulation (18).

b - In vivo dans des conditions expérimentales chez l'animal. Il est établi que les complexes immuns solubles et insolubles, suivant les conditions dans lesquelles ils sont formés dans la circulation, peuvent induire un processus de coagulation intravasculaire généralisé (55) avec dépôts de "fibrine" et de complexes immuns dans les glomérules où ils sont entourés de polynucléaires et d'agrégats plaquettaires en métamorphose visqueuse.

Mais, malgré la relation certaine qui existe entre formation de complexes immuns et formation de fibrine, le processus de coagulation ne paraît jouer qu'un rôle minime dans les deux modèles classiques d'affection glomérulaire engendrée par la présence de complexes solubles circulants : la maladie sérique aigue et la maladie sérique chronique (55). Il est vraisemblable que celà est dû au fait que les complexes immuns solubles dans ces affections ne restent pas assez longtemps dans la circulation ou s'y trouvent en trop petite quantité.

c - Immuncomplexes et coagulation chez la souris NZB/W.

Au cours de la glomérulonéphrite de la souris NZB, on observe très souvent des dépôts fibrineux dans les glomérules parfois en quantité très abondante pouvant obstruer tous les glomérules. On a vu que le mécanisme immunologique de cette glomérulonéphrite était très proche de celle du L.E.A.D. Les facteurs de la coagulation ont été étudiés au cours d'une maladie voisine (la maladie aléoutienne des visons). Les résultats évoquent un processus de coagulation intravasculaire prolongée (chute du fibrinogène et des plaquettes, cryoprotéines, consommation), (34 - 38). L'ensemble de ces faits indique que des phénomènes de coagulation intra-vasculaire importants sont associés à l'évolution de l'atteinte glomérulaire et sont probablement la conséquence de la formation prolongée de complexes immuns solubles ou insolubles en quantité et en

combinaison variables. L'injection d'ADN à des souris possédant des anticorps anti-ADN circulants, mais pas encore de lésions glomérulaires, entraîne en quelques jours une accentuation spectaculaire des lésions glomérulaires avec accumulation massive de dérivés du fibrinogène. LAMBERT (24), en traitant ces souris par des injections pluri-quotidiennes d'héparine sous-cutanées pendant plusieurs mois, a obtenu des résultats très nets : l'obstruction des capillaires glomérulaires présents dans la quasi totalité des reins des souris contrôle a été largement supprimée, ainsi que les dépôts de dérivés du fibrinogène alors que les dépôts d'immunoglobulines restent inchangés. Cette diminution de la gravité des lésions glomérulaires se traduit par une survie prolongée des souris traitées (23 % survivaient à 13 mois, alors que toutes les souris non traitées étaient mortes).

d - Immuncomplexes et coagulation dans le L.E.A.D.

Plusieurs faits semblent indiquer que les immuncomplexes jouent un rôle d'hypercoagulabilité chez les lupiques :

- ce sont les malades les plus hypercoagulables qui ont les atteintes rénales les plus sévères. Or, nous savons que ce sont aussi ces malades qui ont les taux d'anticorps anti-ADN les plus élevés et les taux de complément les plus bas, ce qui montre un parallélisme entre l'intensité de la réaction immunologique et l'hypercoagulabilité.

- l'étude immunohistochimique des glomérules permet de trouver des amas de complexes immuns associés à des polynucléaires, des plaquettes et quelques filaments de fibrine, ce qui rappelle l'action étudiée in vitro des immuncomplexes sur les plaquettes et les leucocytes (29).

On peut donc conclure que les immuncomplexes de la maladie lupique ont très probablement un pouvoir hypercoagulant à la fois sur le plan général et sur le plan local, lorsqu'ils sont déposés dans les tissus.

D - PEPTIDASES D'ORIGINE LEUCOCYTAIRE.

Les immuncomplexes favorisent l'accumulation de polynucléaires altéras dans les lésions où ils se déposent. Il peut par ailleurs y avoir, au cours du L.E.A.D., une destruction de ces éléments par des auto-anticorps. Ces altérations libèrent des peptidases qui, même à l'état de trace dans la circulation, activent instantanément plusieurs facteurs de la coagulation. Les polynucléaires altérés libèrent aussi des muco-polysacharides acides qui pourraient avoir un rôle hypercoagulant (21).

E - LES PLAQUETTES.

Elles jouent un rôle à plusieurs niveaux, qui semble très important :

1) l'adhésivité spontanée est augmentée chez 28 % des malades
2) l'agrégabilité est augmentée in vitro par la présence de complexes antigènes anticorps et l'on trouve des agrégats plaquettaires autour des dépôts d'immuncomplexes dans les lésions glomérulaires.

3) dans certains cas les plaquettes peuvent être détruites par des auto-anticorps.

Tous ces phénomènes peuvent entraîner la libération de facteurs thrombo-plastiques et anti-héparines.

II - L'HYPERCOAGULABILITE PEUT ETRE STRUCTURALE PURE (28 %).

Elle est alors en rapport avec l'architecture du caillot et l'organisation de ses structures à laquelle participent le fibrinogène, les plaquettes et l'hématocrite.

Les facteurs pouvant augmenter cette coagulabilité dynamique chez les lupiques sont essentiellement l'hyperfibrinémie et l'anémie.

A - L'HYPERFIBRINEMIE est très fréquente (48 %) et souvent importante. Il peut s'y ajouter des anomalies qualitatives du fibrinogène dues en particulier aux glucides qui, d'après les auteurs roumains, le rendraient plus instable, ce qui expliquerait le rapport étroit qui existe entre les valeurs respectives de l'I.P.T. et des alpha-2-globulines. Ces globulines sont en effet des glycoprotéines.

B - L'ANEMIE est fréquente, une baisse de l'hématocrite au-dessous de 35 % se rencontre dans 24 % des cas.

III - LE PROCESSUS THROMBOGENE PEUT ETRE UNIQUEMENT EN RAPPORT AVEC UNE HYPERADHESIVITE PLAQUETTAIRE.

Celle-ci est induite par de multiples facteurs (A.D.P., catécholamines, acide lactique, thrombine, collagène, protéases, etc...).

Elle est favorable à la formation d'agrégats capables de jouer un rôle purement mécanique en obstruant les petits vaisseaux ou de constituer le substrat blanc sur lequel viendra se greffet un caillot rouge fibrineux. Cette hyperadhésivité plaquettaire existe chez 28 % de nos malades. Elle semble plus élevée au stade de début de la maladie, étant peut-être à ce stade un des facteurs déclenchants de l'hypercoagulabilité

IV - EN RESUME.

On voit, qu'au cours du L.E.A.D., de nombreux facteurs concourent à favoriser un état d'hypercoagulabilité :

- lésions des parois vasculaires par artérite
- les immuncomplexes
- les altérations leucocytaires
- les altérations plaquettaires
- l'hyperfibrinémie et les anomalies qualitatives du fibrinogène
- la baisse de l'hématocrite.

- DEDUCTIONS THERAPEUTIQUES -

I - HEPARINOTHERAPIE.

L'héparinothérapie en cures discontinues par voie sous-cutanée semble indiquée dans un certain nombre de cas. Rappelons que l'héparine thérapeutique est une antithrombine, comme l'héparine physiologique. En outre, elle normalise certains facteurs de la thromboplastinoformation, en particulier l'activité plaquettaire. Elle a donc un effet curatif immédiat en cas d'hypercoagulabilité cinétique et dynamique, et un effet curatif progressif extrêmement important. Elle doit être employée à des doses suffisantes en surveillant essentiellement le r + k et l'IPT du thromboélastogramme pour arriver à des valeurs isocoagulables, voire légèrement hypocoagulables (44).

A - LORSQU'IL EXISTE UNE ATTEINTE GLOMERULAIRE SEVERE, car ces malades sont très hypercoagulables, et ils ont parfois des dépôts de matériel fibrinoïde dans leur glomérule. On sait par ailleurs que l'héparine améliore de façon indiscutable la glomérulopathie de la souris NZB (24).

B - LORSQU'IL EXISTE UN RISQUE THROMBOTIQUE IMPORTANT du fait de l'association d'un état d'hypercoagulabilité et de lésions "d'artérite inflammatoire".

C - POUR FAIRE DISPARAITRE UN ANTICOAGULANT SUPPOSE REACTIONNEL A UN ETAT D'HYPERCOAGULABILITE, en sachant dans ce cas employer des doses faibles et progressivement croissantes. L'héparine remplace alors l'antithrombine réactionnelle et la fait disparaître si elle n'est pas d'origine immunologique. Il est bien évident que l'héparine ne se substitue en aucun cas à la thérapeutique propre de la maladie qui est à visée anti-inflammatoire et immuno-dépressive, que ce soit les corticoïdes à forte dose, les immuno-dépresseurs ou l'association des deux.

Cependant, l'héparine associée à ces thérapeutiques a un autre avantage : elle diminue le risque de moindre défense de l'organisme vis-à-vis d'un état d'hypercoagulabilité dû à ces traitements. On sait en effet que les corticoïdes à forte dose inhibent le potentiel d'épuration du système réticulo-histiocytaire qui est un des moyens de défense de l'organisme contre une hypercoagulabilité chronique.

Il n'en est pas moins vrai que les corticoïdes à forte dose employés seuls font régresser les lésions vasculaires (11), ont une action bénéfique sur les glomérulonéphrites sévères (36), et peuvent, dans certains cas, faire disparaître des anticoagulants circulants (12), lorsqu'ils sont d'origine immunologique. Il nous semble donc raisonnable de proposer dans ces formes l'association au traitement classique d'une héparinothérapie en cures discontinues, à doses faibles et progressivement décroissantes par voie sous-cutanée. On peut discuter, dans les formes moins sévères mais qui ont déjà des stigmates d'hypercoagulabilité chronique, de l'opportunité d'une héparinothérapie préventive. On peut également proposer :

II - LES MEDICAMENTS VISANT A DIMINUER L'AGREGABILITE PLAQUETTAIRE.

Ce sont essentiellement l'aspirine, la persantine et la papavérine. Leur action sur les plaquettes est indiscutable. Ils diminuent l'adhésivité et l'agrégabilité plaquettaire mais il est difficile d'affirmer qu'ils suffisent à enrayer le déclenchement d'une hypercoagulabilité, car de multiples autres facteurs semblent intervenir.

- CONCLUSION -

Nous avons étudié la coagulabilité globale (cinétique, dynamique et potentielle) et les réactions possibles de l'organisme à un éventuel état d'hypercoagulabilité chez 25 malades atteints de L.E.A.D. dont 17 avaient une atteinte rénale clinique et biologique.

Nous avons trouvé que ces malades pouvaient se répartir en deux groupes sur le plan de la coagulation.

Les patients hypercoagulables (48 %) dont le potentiel d'hypercoagulabilité est d'autant plus intense que 40 % d'entre eux ont une activité antithrombinique de défense, 16 % un anticoagulant circulant et 33 % un ou plusieurs stigmates d'un processus fibrinolytique de défense.

Les patients iso ou hypocoagulables (52 %), dont l'état est causé et entretenu par des processus de défense vis-à-vis d'une hypercoagulabilité chronique :

- activité antithromboplastique (15 %)
- activité antithrombinique (46 %)
- activité fibrinolytique (55 %)

Tous ces facteurs sont manifestement réactionnels au stade précédent, d'autant qu'il s'y ajoute, chez plus de la moitié d'entre eux, une baisse des facteurs prothrombiniques, rarement importante il est vrai.

Ces observations évoquent un processus de consommation se faisant sur le mode chronique, confirmé dans 40 % des cas par l'association d'une hypercoagulabilité potentielle mise en évidence par les tests

de transfert. Cette hypercoagulabilité potentielle n'est pas trouvée plus souvent en raison de l'extrême fréquence dans cette maladie auto-immune d'un anticoagulant circulant.

La nature de cet anticoagulant circulant peut être double :

- immunologique, rentrant dans le cadre de la maladie
- ou réactionnelle à un état d'hypercoagulabilité et pouvant disparaître en même temps que lui par un traitement héparinique.

Sur le plan clinique, nous avons cherché qu'elles étaient les lésions en rapport avec ces troubles de la coagulation.

Nous avons trouvé que 12 % des malades avaient eu des hémorragies muqueuses peu importantes, en rapport avec un anticoagulant circulant.

Par contre, 28 % d'entre eux on eu, à un moment ou l'autre de l'évolution de la maladie, un accident thrombotique artériel ou veineux régressif dans la plupart des cas. Bien sûr dans ces cas interviennent des phénomènes "d'angéite" propre à la maladie, mais plusieurs auteurs ont publié des cas de thrombose des gros troncs artériels vérifiés anatomiquement lors d'interventions chirurgicales, voire même d'autopsie.

L'étude de la coagulabilité de ce groupe de malades a montré que 30 % d'entre eux étaient hypercoagulables. Les autres sont iso ou hypocoagulables mais ont tous soit un anticoagulant circulant, soit une hypercoagulabilité potentielle avec une activité antithrombinique et fibrinolytique.

On voit donc que l'hypercoagulabilité peut s'accompagner d'accidents thrombotiques parfois graves (des cas d'amputation et de décès par thromboses mésentériques ou céphaliques ont été décrits), et que d'autre part la présence d'un anticoagulant circulant ne met pas forcément à l'abri de tels accidents car il peut être insuffisant à lutter contre le potentiel d'hypercoagulabilité comme l'ont déjà écrit BOWIE et ALARCON SEGOVIA.

Les rapports de la coagulation et du degré de l'insuffisance rénale sont intéressants à étudier.

Tous les cas d'atteinte rénale sévère par glomérulonéphrite pariéto-prolifération ou par glomérulite focale, soit 28 % des malades sont hypercoagulables sauf un cas qui est porteur d'un anticoagulant du premier stade. 43 % de ces malades ont des dépôts de fibrine ou de dérivés du fibrinogène dans leurs lésions glomérulaires à l'examen immuno-histochimique.

Sur le nombre total de malades ayant une atteinte rénale, 61 % sont hypercoagulables, alors que seulement 48 % de nos 25 cas de L.E.A.D. ont une hypercoagulabilité.

Le fait de trouver du "matériel fibrinoïde" dans certaines lésions glomérulaires pose le problème d'un éventuel rôle pathogénique de l'hypercoagulabilité dans le développement des lésions rénales. VASSALI et Mc CLUSKEY ont montré qu'un état de coagulation intra-vasculaire chez le lapin déclenchait des lésions glomérulaires à type de prolifération cellulaire.

En fait, on ne peut conclure avec certitude car les dépôts fibrineux peuvent être le simple résultat d'un phénomène de coagulation locale secondaire au dépôt des immuns complexes. Il n'en reste pas moins vrai qu'ils viennent aggraver les lésions glomérulaires et on a montré que l'évolution de l'atteinte rénale de la souris NZB, très proche de

celle de la maladie lupique, était ralentie d'une manière importante par un traitement héparinique.

L'étude comparée de la coagulation et des désordres biologiques du L.E.A.D. met en évidence plusieurs faits importants :

- il existe un rapport étroit entre le taux des globulines et celui de l'indice de potentiel thrombodynamique. Ce fait serait dû, selon les auteurs roumains, à la présence de glucides liés aux alpha-2-globulines sous forme de glycoprotéine d'une part, et au fibrinogène d'autre part. Ces glucides seraient responsables d'une instabilité et d'une capacité de polymérisation accrue du fibrinogène en fibrine.

- par contre, nous n'avons pas trouvé de rapport net entre le chiffre des gamma-globulines, le taux des anticorps antinucléaires et des autres immuno-globulines et la coagulation de ces malades, ce qui n'est pas étonnant quand on sait que ce sont essentiellement les immun-complexes circulants, qui ne sont pas mesurés par ces réactions, qui ont un rapport avec l'hypercoagulabilité.

- enfin, nous avons noté que sur cinq malades ayant des réactions de Bordet-Wasserman dissociées, trois avaient un anticoagulant du premier stade. Ce fait a déjà été rapporté par FRICK et LAURELL et serait en rapport avec la mise en évidence d'un anticorps antiphospholipide commun aux deux réactions. Les anticorps du premier stade seraient dans certains cas, dirigés contre des phospholipides plaquettaires (facteur 3) agissant au niveau de la thromboplastinoformation.

L'étude de la pathogénie de l'hypercoagulabilité chronique, au cours du L.E.A.D., a montré que de nombreux facteurs étaient responsables de cet état.

Les lésions d' "angéite inflammatoire" favorisent l'activation des facteurs contacts dans les vaisseaux en créant des plages endothéliales hydrophiles.

Les complexes antigènes - anticorps.

Il a été démontré in vitro, expérimentalement chez l'animal et par l'étude des maladies animales analogues au L.E.A.D. (maladie de la souris NZB et maladie aléoutienne des visons), que les immuncomplexes circulants solubles ou insolubles entraînaient une hypercoagulation chronique en produisant, au niveau des lésions où ils se déposent, des agrégats plaquettaires et leucocytaires avec des filaments de fibrine. LAMBERT, en traitant les souris NZB par l'héparine pendant plusieurs mois, a obtenu une amélioration nette au niveau des lésions glomérulaires et une prolongation de survie appréciable.

Deux faits plaident en faveur du rôle des immun-complexes dans la pathogénie de l'hypercoagulation du L.E.A.D. :

- ce sont les malades les plus hypercoagulables qui ont les atteintes rénales les plus sévères et nous savons que ce sont ces malades qui ont les taux d'anticorps anti-ADN les plus élevés et le taux de complément le plus bas.
- l'étude immuno-histochimique des glomérules permet de voir des immun-complexes associés à des agrégats de polynucléaires, de plaquettes et de fibrine.

Par contre, il est difficile d'affirmer que cette action immunologique sur la coagulation se fait par action générale ou simplement sur le plan local.

Aucun essai thérapeutique par l'héparine, à notre connaissance, n'a été fait à ce jour dans les néphropathies du L.E.A.D.

Les peptidases libérées par les leucocytes agglomérés par les immun-complexes ou lysées par les auto-anticorps activent instantanément les facteurs de la coagulation même à l'état de trace.

Les plaquettes ont un rôle très important :

- l'adhésivité plaquettaire spontanée est augmentée chez 28 % de nos malades. Il faut noter que cette hyperadhésivité est surtout importante chez les malades iso ou hypocoagulables, alors que les malades hypercoagulables ont plutôt une hypoadhésivité plaquettaire qui peut apparaître comme réactionnelle.
- les plaquettes peuvent être détruites par des auto-anticorps ou agglomérés par les dépôts d'immun-complexes. Ces phénomènes entraînent la libération de facteurs thromboplastiques et antihépariniques.

Le fibrinogène joue également un rôle très important :

- il est augmenté dans 48 % des cas et entraîne ainsi une hypercoagulabilité structurale.
- il existe également des anomalies qualitatives du fibrinogène le rendant plus instable.

L'anémie favorise également l'hypercoagulabilité structurale. Elle existe dans 24 % des cas, avec une baisse de l'hématocrite inférieure à 35 %.

Les déductions thérapeutiques sont difficiles à porter :

En effet, si l'hypercoagulabilité est fréquente, elle reste cependant un phénomène secondaire par rapport à l'étiologie de la maladie et à ses caractères immunologiques particuliers. Le traitement se base avant tout sur ces phénomènes auto-immuns qui paraissent les plus importants. Ce sont essentiellement les corticoïdes à forte dose et les immuno-dépresseurs.

Cependant, dans certains cas, l'hypercoagulabilité joue un rôle important : il s'agit des thromboses surtout lorsqu'elles touchent les grosses artères et des glomérulonéphrites sévères avec dépôt de fibrine.

Il est logique, dans ces cas, d'instituer en plus un traitement héparinique par cures discontinues afin d'obtenir une iso-coagulabilité durable. Ce traitement a fait sa preuve sur la glomérulonéphrite de la souris NZB.

On peut également envisager des traitements visant à diminuer l'adhésivité et l'agrégabilité plaquettaire tels que l'ASPIRINE, la PERSANTINE et la PAPAVERINE. Il n'est pas certain que ces médicaments suffisent à empêcher le déclenchement d'une hypercoagulabilité.

On sait par ailleurs que la corticothérapie à forte dose a fait la preuve de son efficacité dans certains accidents thrombotiques, dans les glomérulonéphrites sévères et qu'elle a même fait disparaître certains anticoagulants circulants d'origine immunologique.

Les premières conclusions que l'on peut tirer du traitement immuno-dépresseur semblent également favorables mais le recul est insuffisant.

Une dernière indication de l'héparine est l'existence d'un anticoagulant circulant de type réactionnel en sachant employer des doses faibles et progressivement croissantes. On a pu voir ainsi, sous héparine, une hypocoagulabilité disparaître progressivement.

EN RESUME.

Il est important d'étudier la coagulation au cours de la maladie lupique, non seulement pour dépister des anticoagulants circulants qui peuvent être cause d'hémorragies, mais surtout pour dépister

une hypercoagulabilité chronique beaucoup plus dangereuse car elle peut favoriser la formation de thrombose sur artérite inflammatoire et surtout aggraver le développement des lésions glomérulaires sévères car les dépôts de fibrine s'accompagnent toujours de prolifération cellulaire.

Il semble logique, dans ces cas, d'instituer une thérapeutique héparinique associée au traitement classique de la maladie lupique.

-=-=-=-=-=-

- B I B L I O G R A P H I E -

1 - ARMAS-CRUZ R., HARNECKER J., DUCACH G., JALEL L., GONZALEZ F.
Clinical diagnosis of systemic lupus erythematosus.
Ann. J. Med. 1958. 25 - 409.

2 - ALARCON SEGOVIA D., OSMUDSON P-J.
Peripheral vascular syndromes associated with systemic lupus erythematosus.
Ann. Int. Med. 1965. 62-907.

3 - BALDWIN D-S. and Mc CLUSKEY R-T.
Renal involvement in systemic lupus erythematosus. Structural basis of renal disease.
1 vol. New-York. 1968. Harpes and Rowed. p. 429.

4 - BERGER J., NEVEU T., MOREL MAROGERL et ANTOINE B.
Application de l'immuno-fluorescence en néphrologie. Localisation des immunoglobulines et du fibrinogène dans les lésions glomérulaires.
Actualités Néphrol. 1967. 161-177.

5 - BOWIE E-J., THOMPSON J-C., PASCUZZI C-D., OWENS C-A.
Thrombosis in systemic lupus erythematosus, depiste circulating anticoagulant.
J. Lab. Clin. Med. 1963. 62 - 416.

6 - CANNAT et SELIGMANN M.
Immunologie du L.E.A.D.
Rev. Méd. 1971. 12. 1.

7 - CHANNING A-A., KASUGA I., HOROWITZ R-L., DUBOIS E-L., and DEMOPOULOS H-B.
An structural study of spontaneous lupus nephritis in tne NZB - BL - NZW mouse.
Am. J. Path. 1965. 47. 677.

8 - CONLEY C-L. and HARTMANN R-C.
A hemorhagic disorder caused by circulating anticoagulant in patients with disseminated lupus erythematosus.
J. Clin. Invest. 1952. 31. 621.

9 - DEWHURST F. and POLLER L.
Anti-heparin activity of some juman blood. Protein fractions and their possible relationship tho thromboses.
J. Clin. Path. 1965. 18. 3.

10 - DUBOIS E-L., ARTER BERRY J-P.
Gangrens as a manifestation of systemic lupus erythematosus.
Jama. 1962. 181. 336.

.../...

11 - DUBOIS E-L., and TUFANELLI D-C.
Clinical manifestations of systemic lupus erythematosus, canputer analysis of 520 cases.
Jama. 1964. 190. 104.

12 - FRICK P-G.
Acquired circulating anticoagulants in systemic "collagen disease" auto-immune thromboplastin deficiency.
Blood. 1955. 10. 691.

13 - FRIES D., TRAEGER J., ZECH P., BRUNAT N. et BOULETEAU P.
Les manifestations rénales du lupus érythémateux disséminé. Evolution et traitement.
In. Act. Néphrol. de l'hôpital NECKER. 1967.
1 vol. Paris. Flammarion Ed. p. 359.

14 - GOCKE D-J., et OSLER A-G.
In vitro dammage of rabbit platelets by an unrelated antigen - antibody reaction.
I general characteristics of the reaction.
J. Immunologie. 1965. 94. 236.

15 - HAMBURGER J., RICHET G., CROSNIER J., ANTOINE B., DUCROT H., FUNCK BRENTANO J-C., MERY J-Ph., et MANTERA H.
Nephrologie. 2 vol. p. 1768. Paris 1966. Flammarion Ed.

16 - HAMILTON C-R. and all.
Thrombosis of renal veins and inferior veina cava. Complicating lupus nephritis.
Jama. 1968. 206. 2315.

17 - HARVEY A-M., SHULMANN L-E., TUMULTY P-A., CONLEY C-L., and SCHOENREICH E-M.
Systemic lupus erythematosus. Revieuw of litterature and clinical analysis of 138 cases.
Medicine. 1954. 33. 291.

18 - HORN R-G. and COLLINS R-D.
Studies on the pathogenesis of the generalized Schwartzman reaction. The role of granulocytes.
Lab. Invest. 1968. 18. 101.

19 - KATZ D-H., UNAWE E-R., and DIXON F-J.
Induction of intravascular coagulation and focal tissues necrosis in rats by administration of anti-connective tissue antibodies.
Am. J. Pathol. 1968. 53. 835.

20 - KEAT E-C-B., and SHORE J-H.
Gangrene of the leg in systemic lupus erythematosus.
Brit. Med. J. 1958. 1. 25.

.../...

21 - KERBY G., and LANGLEY N.
Human thrombocytes and leucocytes as source of some of the acid mucopolysacharides.
J. Lab. and Clin. Med. 1959. 53. 708.

22 - KIMIE FUKUYAMA M.D., STEVENS D., DOUGLAS M.D., DENRYL TUFANELLI M.D., and WILLIAM L. EPSTEIN M.D.
Immuno-histochemical method for localisation of antibodies in cutaneous disease.
Am. J. Clin. Path. 1970. 410. 18.

23 - KOFFLER and KUNKEL M-G.
Mechanism of renal injury in systemic lupus erythematosus.
Am. J. Med. 1968. 45. 165.

24 - LAMBERT Ph.
Etude immunologique des glomérulo-néphrites spontanées.
Thèse d'agrégation. Université de Liège. 1970.

25 - LAMBERT Ph. and DIXON F-J.
Pathogenesis of the glomerulo-nephrites of NZB/W mice.
J. Exp. Med. 1968. 127. 507.

26 - LAURELL and WILLSON I-M.
Hypergammaglobulinemia, circulating anticoagulant and biologic false positive Wasserman reaction. A study in two cases.
J. Lab. et Clin. Med. 1957. 49. 694.

27 - LESOFF S-P., ISAACS E-W., MUERCKE R-C., and SMITH R-D.
Serum B_1C globulin in glomerulo-nephrites an systemic lupus erythematosus.
Ann. Int. Med. 1969. 71. 327.

28 - LESOFF M-H., et GLYNN L-E.
The pulseless syndrome.
Lancet. 1959. 1. 799.

29 - LIEBERMAN M., VASSALI P., and Mc CLUSKEY R-J.
Unpublished observations. 1966.

30 - LOSNER S., and VOLK B-W.
The fibrinogene polymerization test in active rhumatic disease.
Am. J. of Med. Sciences. 1956. 232-277.

.../...

31 - Mc CLUSKEY R-J., VASSALI P-G., ALLO G., and BALDWINN D-S.
An immunofluorescent study of pathogenic mechanism in glomerules diseases.
New-England J. Med. 1966. 274. 695.

32 - Mc CLUSKEY R-J.
The value of immunofluorescence in the study of human renal disease.
J. exp. Med. 1971. 134. 243.

33 - Mc CLUSKEY R-J., BENACERA F-B., POTTER J-C., and MILLER F.
The pathologic effects of intravenous by administration soluble antigen antibody complexe F passive serum sickness in mice.
J. exp. Med. 1960. 111. 161.

34 - Mc KAY D-G., PHILIPPS L-L., KAPLAN H. and HENSON J-B.
Chronic intra-vascular coagulation in aleutian disease of mink.
Am. J. Path. 1967. 50. 899.

35 - MERY J-Ph., KREISS M., MANTERA M. et MOREL MAROGER L.
Remarquable régression de lésions histologiques dans une forme très grave de glomérulo-néphrite lupique.
J. Urol. Néphrol. 1968. 74. 1028.

36 - MERY J.Ph., SRAER J-P., MOREL MAROGER L., et RICHET G.
Manifestations rénales du lupus éruthémateux disséminé.
Revue de Médecine. 1971. 1. 36.

37 - MINTZ G. et FRAGA A.
Arteritis in systemic lupus erythematosus.
Arch. Int. Med. 1965. 196. 55.

38 - MONIER J-C., THIVOLET J., et SEPETSON M.
Analogues animaux du lupus érythémateux aigu disséminé. Déductions étiologiques et pathogéniques sur le L.E.A.D. humain.
Lyon médical. 1972. 227. 5.

39 - MUERCKE R-C., KARK R.M., PIRANI Cl., and POLLAK U.
Lupus nephritis. A clinical and pathologic study based on renal biopsies.
Medicine. 1957. 36. 1.

40 - PAPILIAN STOICHITA M., TEICAN GHEORGHIU M., CIOBANU V., PIRVU V., et VLADESCO C.
Etude thromboélastographique de la coagulation du sang dans l'arthrite rhumatoïde et les collagénoses majeures.
Presse Médicale. 1966. 74. 653.

.../...

41 - PARAMENTO et KOFFLER D.
Immuno-fluorescent localisation of immunoglobulin, complement and fibrinogen in human diseases. I. Sle.
J. Clin. Invest. 1965. 44. 1657.

42 - POLLAK V-E., PIRANI C-L., and KARK R-M.
Effects of large doses of prednisone on the renal lesions and life span of patients with lupus glomerulo-nephritis.
J. lab. Clin. Med. 1961. 57. 495.

43 - POLLAK V-E., and PIRANI C-L.
Renal histologic findings in systemic lupus erythematosus.
Mayo Clinic. Proc. 1969. 44. 630.

44 - RABY. C.
Comment manipuler les anti-coagulants chez le sujet âgé.
Vie médicale. 1973. 3. 231.

45 - RABY C.
Coagulation intra-vasculaire disséminée et localisée.
Paris. 1970. 1 vol. Masson Ed.

46 - ROBINS J., and STETSEN C-A.
An effect of antigen antibody interaction in blood circulation.
J. Exp. Med. 1959. 109. 1.

47 - SHUR D-H., and SANDSON J.
Immunologic factors and clinical activity in systemic lupus erythematosus.
New England. J. Med. 1968. 278. 533.

48 - SIGUIER F.
La maladie lupique en médecine interne.
Collège de Médecine des Hôpitaux de Paris. 1963.

49 - SIGUIER F., GODEAU P., DORRA et MOTTE C.
Manifestations vasculaires périphériques des collagénoses.
Coeur et Med. Int. 1966. 4. 499.

50 - SIGUIER F., GODEAU P., BENICHOU C., IMBERT J-C., HERREMAN G.
Syndrome de Takayashu et maladie lupique.
Ann. Med. Int. 1970. 121. 531.

51 - SIGUIER F., BETOURNE C., GODEAU P., MILHAUD A. et SLAMA R.
Le rein lupique.
Sem. Hôpitaux. Paris. 1961. 37. 1484.

.../...

52 - SIQUEIRA M., and NELSON R.A.
Platelet aglutination by immune complexes and its possible role in hypersensitivity.
J. Immunol. 1961. 86. 516.

53 - STOICHITA MIHAHELA CIOBANNU U., et MARIA TEICAN GHEORGHIU.
Modifications qualitatives du fibrinogène dans la maladie rhumatismale et son importance pathogénique.
Relazione al X congress della lega internazionale contro il rheumatismus.
ROMA. 1961. 3 - 7. Ed. Minerva medica. Vol. 2.

54 - THOMAS L., BRUNSON J., and SMITH R-T.
Studies an the generalized Schwarzman reaction VI . Production of the reaction by the synergistic action of endotoxin with thee synthetic acidic polymers.
J. Exp. Med. 1955. 102. 249.

55 - VASSALI P., et Mc CLUSKEY R-T.
Rôle du processus de coagulation dans les affections glomérulaires d'origine immunologique.
Actualités Néphrol. Hôpital NECKER. 1971. 5. 5.

56 - VASSALI P., SIMON G., and ROUILLER C.
Electron microscopic study of glomeral lesions resulting from intravascular fibrin formation.
Am. J. Path. 1963. 43. 579.

-=-=-=-=-=-=-=-